

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Dmag
MAIL STOP PATENT
Attorney Docket No. 25822

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

Group Art Unit: 1615

MECKING et.al.

Examiner: unknown

Serial No. 10/714,552

Filed: November 17, 2003

For: **MEDICAL-TECHNOLOGY PRODUCT, PROCESS FOR ITS PRODUCTION, AND USE**

TRANSMITTAL LETTER

Commissioner of Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Va 22313-1450

Sir:

Submitted herewith for filing in the U.S. Patent and Trademark Office is the following:

- (1) Transmittal Letter;
- (2) Request for Priority;
- (3) Priority Document No.103 23 597.3.

The Commissioner is hereby authorized to charge any deficiency or credit any excess to Deposit Account No. 14-0112.

Respectfully submitted,

NATH & ASSOCIATES PLLC

By:

Gary M. Nath

Registration No. 26,965

Tanya E. Harkins

Registration No. 52,993

Customer No. 20529

Date: March 12, 2004

NATH & ASSOCIATES PLLC
1030 15th Street NW - 6th Floor
Washington, D.C. 20005
GMN/TEH/ng/Priority TRAN



MAIL STOP PATENT
Attorney Docket No. 25822

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: Group Art Unit: 1615

MECKING et al. Examiner: unknown

Serial No. 10/714,552

Filed: November 17, 2003

For: **MEDICAL-TECHNOLOGY PRODUCT, PROCESS FOR ITS PRODUCTION, AND USE**

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

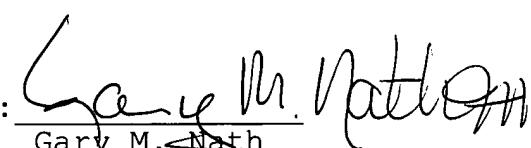
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

In the matter of the above-captioned application, notice is hereby given that the Applicant claims as priority date May 19, 2003, the filing date of the corresponding application filed in GERMANY, bearing Application Number 103 23 597.3.

A Certified Copy of the corresponding application is submitted herewith.

Respectfully submitted,
NATH & ASSOCIATES PLLC

By: 
Gary M. Nath
Reg. No. 26,965
Tanya E. Harkins
Reg. No. 52,993
Customer No. 20529

NATH & ASSOCIATES PLLC

6TH Floor
1030 15th Street, N.W.
Washington, D.C. 20005
(202)-775-8383
GMN/TEH/ng (Priority)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 23 597.3
Anmeldetag: 19. Mai 2003
Anmelder/Inhaber: AESCULAP AG & Co KG,
78532 Tuttlingen/DE;
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
79085 Freiburg/DE.
Bezeichnung: Medizintechnisches Produkt, Verfahren zu seiner
Herstellung und Verwendung
IPC: A 61 F, C 09 D, A 61 L

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 15. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

Anmelder:

- 1) AESCULAP AG & Co. KG
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen/Donau
- 2) Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Fahnenbergplatz
79085 Freiburg

Unser Zeichen: P 43 033 DE

19. Mai 2003 R/CW/fk/mh

Beschreibung

Medizintechnisches Produkt, Verfahren zu seiner Herstellung und Verwendung

5

Die Erfindung betrifft ein medizinischtechnisches Produkt mit einer Schicht aus einem Hybridkomplex-Material, die Verwendung eines Hybridkomplex-Materials als Biozid bei medizintechnischen Produkten sowie einem Verfahren zur Herstellung des Hybridkomplex-Materials und einem Verfahren zur Herstellung medizintechnischer Produkte mit dem Hybridkomplex-Material.

Die Besiedelung von Oberflächen durch gesundheitsschädliche unerwünschte Kolonien an Mikroorganismen stellt eine der größten Herausforderung im Bereich der alltäglichen Hygiene sowie vor allem im medizinischen Bereich, insbesondere bei operativen Eingriffen, dar. Es besteht daher ein großes Interesse daran, medizintechnische Produkte, welche mehr oder weniger lang im Inneren des menschlichen oder tierischen Körpers verweilen, während und nach der Untersuchung oder dem operativen Eingriff frei von infektiösen Erregern zu halten. Vor allem

bei Implantaten, welche langfristig im Inneren des Körpers verbleiben, bestehen aufgrund der idealen Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen bei 37° C Körpertemperatur ideale Voraussetzungen zur Besiedelung von Oberflächen. Sehr viele, derzeit auftretende postoperative

- 5 Komplikationen in Form von Infektionen sind auf Kolonien von Mikroorganismen auf Oberflächen von Fremdkörpern zurückzuführen, die im Rahmen einer medizinischen Untersuchung oder eines operativen Eingriffes temporär oder dauerhaft in den Körper eingebracht wurden. Da eine anfängliche Sterilität dieser medizintechnischen Produkte einen
- 10 spätere Besiedelung durch Mikroorganismen auf der Oberfläche nicht verhindern kann, wurden Versuche unternommen, die eingesetzten Materialien bzw. deren Oberflächen biozid auszurüsten bzw. zu beschichten. Es sind verschiedene Beschichtungen bekannt, die auf die langsame Abgabe von toxischen Agenzien basieren. Allerdings ist die Abgabe
- 15 dieser toxischen Agenzien häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen für den Organismus verbunden. Es gibt daher Bestrebungen Systeme zu schaffen, welche ohne die Abgabe von toxischen Bioziden die mikrobielle Besiedelung von Oberflächen verhindern können, und keine unerwünschten allergischen oder toxischen Nebenwirkungen für den
- 20 menschlichen Organismus mit sich bringen.

Silber ist als eines der toxischsten Metalle für Mikroorganismen bekannt.

- Silber besitzt ein extrem breites antimikrobielles Spektrum, welches sowohl gram negative und gram positive Bakterien umfasst. Die mikrobielle Toxizität resultiert aus einem Eingriff der Silberionen in den Transmembranenergie-Metabolismus und ist bis auf wenige Ausnahmen für die allermeisten Mikroorganismen hoch toxisch. Der menschliche Körper hingegen kann Silber bis zu Konzentrationen von bis zu ca. 1 mg pro Tag und Person tolerieren und reagiert auf Silber nicht allergisch. Seit
- 25 langem sind Silberkolloide dafür bekannt, dass sie antimikrobielle Eigenschaften besitzen und gleichzeitig relativ umweltfreundlich und nicht toxisch sind (biochemische Zeitschrift 1919, 94, 47). Es wurde daher
- 30

durch verschiedene Verfahren versucht, Silber bzw. Silberionen auf biozid auszurüstende Produkte aufzutragen oder einzubinden.

So besteht die Möglichkeit, Produkte aus verschiedensten Werkstoffen

- 5 durch eine plasmagestützte Silberbeschichtung oder mittels IBAD-Verfahren (Ion Beam assisted Deposition) in einer Vakuumbedampfungsapparatur mit einer feinen Schicht an metallischem Silber zu versehen.

- 10 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, medizintechnische Produkte mit einer langfristig wirksamen nicht toxischen bioziden Beschichtung zu schaffen, die einer intra- oder postoperativen mikrobiellen Kontamination entgegen wirkt und einen komplikationsfreien temporären oder dauerhaften Einsatz im Körper ermöglicht. Dabei soll die Beschichtung in einfacher Weise an den gewünschten Stellen aufgebracht werden können.

- 15

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein medizintechnisches Produkt mit einer Schicht aus einem Hybridkomplex-Material aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül und einem Metallnanopartikel, wobei die

- 20 Schicht zumindest auf der Oberfläche und zumindest auf einem Teil der Oberfläche vorgesehen ist.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen medizintechnischen Produktes besteht insbesondere darin, dass die biozide Ausrüstung, insbesondere

- 25 Beschichtung, durch Wechselwirkungskräfte mit der Oberfläche der Produktmaterialien eine hinreichend stabile Haftverbindung ausbildet und daher ein Ablösen, d.h. Abwischen oder Abwaschen des bioziden Materials verhindert. Die derart ausgerüsteten Produkte verfügen auch nach dem Einführen in den Körper oder nach mehr oder weniger langem

- 30 postoperativen Verweilen im Körper immer über einen effektiven Schutz gegen mikrobielle Besiedelung. Derartige Beschichtungsmaterialien sind aus der Veröffentlichung von Mecking et al. (Chem. Comm. 2002, 3018-

3019 vom 19. November 2002) bekannt, auf deren Inhalt hier Bezug genommen wird. Die diesen Hybridkomplexen zugrundeliegenden organisch chemischen Komplexbildner sind aus der US-Patentschrift US 3 425 549 von 1969 bekannt und als chelatbildende Reagenzien in der 5 chemischen Industrie von großer Bedeutung.

Das erfindungsgemäße medizintechnische Produkt verfügt über eine Schicht aus einem Hybridkomplex-Material, welches aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül sowie einem Metallnanopartikel 10 besteht. Diese Schicht ist zumindest auf der Oberfläche des Produktes vorgesehen und auf dieser Oberfläche mindestens auf einem Teil der Gesamtoberfläche des Produktes. Neben der beschichteten Oberfläche kann das Produkt auch innerhalb seines Materials das Hybridkomplex-Material enthalten. Bei den Metallnanopartikeln handelt es sich nicht um 15 ionische Teilchen sondern um elementare metallische Nanopartikel.

In einer Ausführungsform wird jeder Nanopartikel von mindestens einem verzweigten amphiphilen Makromolekül umgeben. Dabei schließt das mindestens eine Makromolekül den Metallnanopartikel von allen Seiten 20 hüllenartig ein. Es ist auch möglich, dass eine Vielzahl von einzelnen Makromolekülen den Metallnanopartikel umhüllen.

Bei dem amphiphilen Makromolekül handelt es sich vorteilhafter Weise um ein amphiphiles Polyalkylenimin, insbesondere um ein Polyethylenimin oder Polypropylenimin. Denkbar sind auch weitere Alkylenimine, die 25 in ihrer verzweigten Grundstruktur über eine ausreichende Anzahl an primären, sekundären oder tertiären Stickstoffatomen verfügen, um das im Inneren befindliche Metallnanopartikel ausreichend stabil zu umhüllen.

In einer besonderen Ausführungsform besitzt das Polyalkylenimin einen Verzweigungsgrad von 20 bis 90 %, vorzugsweise 40 bis 80 %, insbesondere ca. 60 %.

- 5 In einer weiteren Ausführungsform besitzt das Polyalkylenimin alkylsubstituierte sekundäre oder tertiäre Aminogruppen. Die sekundären oder tertiären Aminogruppen tragen vorzugsweise Methyl- oder Ethylsubstituenten.
- 10 Mit Vorteil besitzt das verzweigte amphiphile Polyalkylenimin Amidgruppen, welche insbesondere vom Metallnanopartikel im Inneren des Polyalkylenimins weg orientiert sind. Bei diesen Amidgruppen stammen die N-Atome vom Polyalkylenimin-Grundgerüst und die C-Atome von einer Carbonsäure ab.
- 15 Gemäß einer Ausführungsform tragen die Amidgruppen einen aliphatischen Fettsäurerest, der vorzugsweise nach außen hin orientiert ist. Die Anzahl der C-Atome dieses Fettsäurerestes beträgt 6 bis 22, vorzugsweise 12 bis 18 und insbesondere 16 Kohlenstoffatome. Der aliphatische Rest der Fettsäure kann aus verzweigten oder aus unverzweigten Kohlenstoffketten bestehen. Er kann zudem sowohl von gesättigten als auch von mindestens teilweise ungesättigten Fettsäuren herstammen. Vorzugsweise sind sie linear, gesättigt mit einer geraden Anzahl an C-Atomen. Durch diese vorzugsweise Orientierung der Säurereste, die über die Amidgruppe an das Polyalkylen-Gerüst gebunden sind sowie der Orientierung der Aminogruppen des Polyalkylenimin-Systems nach innen, resultiert der amphiphile Charakter dieses Makromoleküls. Durch die hydrophobe Außenseite mit den aliphatischen Resten ist eine gute Haftverbindung zu hydrophoben Materialien, insbesondere Oberflächen, der medizintechnischen Produkte möglich. Gleichzeitig wird durch den polaren Charakter der Aminogruppen im Inneren des Makromoleküls das Me-

tallnanopartikel eingeschlossen, so dass es zu keinen Abstoßungsreaktionen gegenüber hydrophoben Materialoberflächen kommen kann.

Die Amidierung der zugrundeliegenden Polyalkylenimin-Struktur ist
5 durch verschiedene Reagenzien möglich und aus der Publikation von
Rannard und Davies (Org. Lett. 2000, 2, 2177) bekannt. Die Herstellung
der Polyalkylenimin-Grundstruktur wurde bereits in der US 3,425,549 für
spezielle Alkylenimine beschrieben und ist beispielsweise für Polyethy-
lenimin aus der US 2,182,306 bekannt.

10

Das Molekulargewicht des Makromoleküls beträgt gemäß einer Ausführungsform 800 bis 20.000, vorzugsweise 2.000 bis 10.000 und insbesondere ca. 5.000. Das Molekulargewicht hängt insbesondere von der Anzahl der C-Atome sowohl der Fettsäurereste an den Amidgruppen als
15 auch von der Anzahl der C-Atome der Alkylreste des Polyalkylenimins und dem Verzweigungsgrad des Polyalkylenimins ab. Dadurch weisen Polyethylenimine mit relativ kurzen Fettsäureresten und ohne Alkylsubstituenten ein relativ geringes Molekulargewicht auf, wohingegen Moleküle mit langkettigen Alkylresten und Fettsäureresten ein hohes
20 Molekulargewicht aufweisen.

30 Mit Vorteil handelt es sich bei dem Metallnanopartikel um ein Silber- oder ein Kupfernanopartikel, insbesondere um Silber. Silber und in geringerem Umfang auch Kupfer stellen hinsichtlich der zu bekämpfenden Mikroorganismen, wie beispielsweise gram positive Kokken, multiresistente Koagulase positive und negative Staphylokokken und Enterokokken gram negative Enterobakterien wie P. Aeruginosa und C. Albicans, die am stärksten toxischen Metalle gegenüber diesen Mikroorganismen dar.

30

Das Verhältnis an Silberatomen zu den mit ihnen in unmittelbarem Kontakt stehenden, vorzugsweise sekundären oder tertiären, Stickstoffstoff-

atomen, die im Makromolekül insbesondere nach innen orientiert sind, beträgt 1:2 bis 1:10, vorzugsweise 1:3 bis 1:5 und insbesondere 1:4. Bei einem zu geringen Anteil an Stickstoffatomen, reichen diese nicht aus um die Silberatome bzw. Silbernanopartikel vollständig zu umhüllen und

5 die Menge des durch die Makromoleküle umschlossenen Silbers ist entweder sehr gering oder eine vollständige Umhüllung der Silberatome ist nicht mehr möglich. Dahingegen hat ein hoher Anteil an Stickstoffatomen, die im direkten Kontakt zu den Silberatomen stehen, keinen negativen Einfluss auf die Eigenschaften, insbesondere Stabilität, des

10 Hybridkomplexes.

In einer Ausführungsform weist der Hybridkomplex einen Durchmesser von insgesamt 0,5 bis 10 nm, vorzugsweise 1 bis 5 nm und insbesondere ca. 2 nm auf. Damit liegt die Größe des amphiphilen Hybridkomplexes

15 im unteren Bereich der derzeit bekannten Metallnanopartikel.

In einer Ausführungsform handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Produkt um ein temporäres oder dauerhaftes Implantat für den menschlichen oder tierischen Körper. Hierbei handelt es sich bei den mit dem

20 Hybridkomplex versehenen Implantaten vorzugsweise um Gelenkimplantate, Stents, Schrauben, Nägel und Platten zur Reparatur von Frakturen aus Metall und/oder Kunststoff und insbesondere um Herniennetze und Gefäßprothesen sowie Membranen und Folien, z.B. zur Adhäsionsprophylaxe, Inkontinenzbänder sowie allgemein um textile Implantate.

25 Durch die biozide Beschichtung dieser Implantate ist es möglich, diese auch in akut infizierte oder infektionsgefährdete Körperregionen einzubringen, da die Implantate selbst durch das Hybridkomplex-Material antimikrobiell wirken und zur Reduktion einer vorhandenen oder potentiellen Infektion aktiv beitragen.

30

In einer anderen Ausführungsform handelt es sich bei den medizintechnischen Produkten um medizinische Instrumente, insbesondere um chi-

rurgische Scheren, Zangen und Klemmen sowie um Katheter oder Sonden und weitere Instrumente insbesondere für minimalinvasive mikrochirurgische Eingriffe. Gerade bei diesen mechanischen Beanspruchung, insbesondere durch Reiben und Wischen, ausgesetzten Instrumenten ist die Hafteigenschaft des Hybridkomplex-Materials auf den Oberflächen sowie die Unlöslichkeit in wässriger Umgebung von großer Bedeutung. Dadurch ist auch bei längeren chirurgischen Eingriffen oder nur unzureichender Sterilisationsmöglichkeit der bei einem Eingriff zu verwendenden Instrumente das Infektionsrisiko durch die Verwendung von mehrfach zu gebrauchenden Instrumenten insbesondere im Hinblick auf die Creutzfeldt-Jakob oder HIV-Problematik vorteilhaft.

Bei den medizintechnischen Produkten kann es sich auch um Produkte wie beispielsweise Drainageschläuche oder Nahtmaterial handeln, die eine Zwischengruppe der medizintechnischen Produkten zwischen medizinischen Instrumenten und Implantaten darstellen. Hierzu zählen auch Produkte wie beispielsweise Wundauflagen.

Die medizintechnischen Produkte sind in einer Ausführungsform aus Metall, vorzugsweise aus Titan oder chirurgischem Stahl, hergestellt.

In einer weiteren Ausführungsform handelt es sich bei dem Material der Produkte um nicht resorbierbare oder mindestens teilweise resorbierbare Polymere. Insbesondere bei polymeren Materialien kann das Hybridkomplex-Material neben einer Beschichtung auf der Oberfläche auch als Zusatzkomponente zum Polymermaterial im Inneren des Produktes vorhanden sein.

In einer weiteren Ausführungsform kann es sich bei dem Material der medizintechnischen Produkte auch um keramische Werkstoffe handeln.

Das Produkt ist mit Vorteil sterilisierbar und liegt insbesondere in sterilisierter Form vor. Als Sterilisierungsmethoden kommen alle derzeit verfügbaren Methoden in Frage, welche die chemische Struktur bzw. die Eigenschaften des Hybridkomplexes nicht verändern, in Frage. Das er-

5 findungsgemäße medizintechnische Produkt liegt im Gebrauchszustand in steriler Form vor. Aufgrund der bioziden Beschichtung können die derart beschichteten medizintechnischen Produkte auch vor der unmittelbaren Verwendung bzw. Implantation geöffnet und bereitgestellt werden.

10

Die Erfindung umfasst weiterhin die Verwendung eines Hybridkomplex-Materials aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül und einem Metallnanopartikel als Biozid bei medizintechnischen Produkten. Bei dem erfindungsgemäßen Hybridkomplex-Material ist insbesondere jeder 15 Metallnanopartikel hüllenartig mit mindestens einem verzweigten amphiphilen Makromolekül umgeben.

In einer Ausführungsform ist das Biozid auf mindestens einem Teil der Oberfläche des medizintechnischen Produktes aufgebracht. Je nach

20 Einsatz und Anwendungsbereich des Produktes kann es sinnvoll sein, nur den Teil des Produktes, der mit dem, vorzugsweise Inneren, des menschlichen Körpers in Kontakt kommt, mit dem Biozid zu versehen.

In einer anderen Ausführungsform ist das Hybridkomplex-Material direkt

25 ins Innere des medizintechnischen Produktes inkorporiert.

Es ist auch denkbar, dass das Hybridkomplex-Material sowohl auf mindestens einem Teil der Oberfläche als auch im Inneren des medizintechnischen Produktes aufgebracht bzw. inkorporiert ist. In einer beson-

30 deren Ausführungsform kann das Hybridkomplex-Material zunächst im Inneren des Produktes vorhanden sein und im Falle von resorbierbaren Produkten eine sich ständig erneuernde Oberfläche des Produktes und

damit eine unverbrauchte biozide Schicht freigelegt werden, die permanent das Implantat vor mikrobieller Besiedelung schützt bis es vollständig resorbiert ist.

- 5 Die Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Herstellung eines Hybridkomplex-Materials aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül und einem Metallnanopartikel, bei dem insbesondere jeder Metallnanopartikel hüllenartig von mindestens einem verzweigten amphiphilen Makromolekül umhüllt wird. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird unter Komplexbildung eine Metallverbindung in einer Lösung eines amphiphilen Polyalkylenimins gelöst, insbesondere in einem organischen Lösungsmittel.



Bei der Metallverbindung handelt es sich vorzugsweise um ein Silbersalz, insbesondere um Silbernitrat. Es sind jedoch auch andere Silbersalze, insbesondere Silberacetat, oder Kupfersalze denkbar, wobei die toxische Wirkung des Kupfers auf unerwünschte Mikroorganismen schwächer ist als die Wirkung von Silber.

- 20 Im Anschluss an das Auflösen der Metallverbindung erfolgt eine Reduktion derselben Verbindung mittels eines geeigneten Reduktionsmittels oder einer Kombination von Reduktionsmitteln, insbesondere mit Lithiumborhydrid/Natriumthiosulfat. Bei dem Lösungsmittel des amphiphilen Polyalkylenimins handelt es sich vorteilhafterweise um ein aprotisches, vorzugsweise aromatisches, Lösungsmittel. In einer besonderen Ausführungsform handelt es sich bei dem Lösungsmittel um Toluol.



In einer weiteren Ausführungsform kann es sich bei der Metallverbindung auch um einen Metallkomplex, insbesondere einen Silberkomplex, handeln, welcher eine geringere Stabilität aufweist als der Komplex mit dem Polyalkylenimin.

Gemäß einer Ausführungsform wird ein amphiphiles Polyalkylenimin eingesetzt, welches durch Amidierung eines verzweigten Polyalkylenmins mit einer Fettsäure hergestellt wird. Diese Amidierung ist in Rannard und Davies (Organic Letters 2002, 2, 2117) sowie in US 3,425,549

5 beschrieben. Bei dem Polyalkylenimin handelt es sich bevorzugt um Polyethylenimin oder Polypropylenimin, insbesondere um Polyethylenimin.

In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens wird das Hybridkomplex-Material, insbesondere in Form einer Lösung, von außen auf

10 das Produkt aufgebracht. Dabei kann das Hybridkomplex-Material auf das fertige medizintechnische Produkt aufgetragen werden, insbesondere durch Aufsprühen oder durch Tauchen. Mit Vorteil ist das Hybridkomplex-Material bei Raumtemperatur zu verarbeiten und wird nach dem Auftragen auf das Produkt getrocknet.

15 Besonders bevorzugt wird das Hybridkomplex-Material auf ein Nahtmaterial zusammen mit einem Gleitmittel auf das Nahtmaterial aufgebracht, insbesondere als Lösung in einem organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird das Hybridkomplex-Material zur Herstellung medizintechnischer Produkte direkt in den Polymerwerkstoff bei der Herstellung des Produktes, insbesondere in Form einer Lösung zugegeben. Durch die Zugabe zum Werkstoff des Produktes wird eine gleichmäßige Verteilung des bioziden Hybridkomplex-

25 Materials innerhalb des medizintechnischen Produktes erreicht. Dies ist insbesondere bei resorbierbaren oder teilresorbierbaren Produkten von entscheidender Bedeutung, damit nach der Resorption der oberflächlichen Schicht des Produktmaterials jede weitere darunter liegende Schicht die gleichen bioziden Eigenschaften aufweist und somit das gesamte Produktmaterial während seiner Lebensdauer auf der gesamten 30 Oberfläche die antimikrobiellen Eigenschaften aufweist.

In einer vorteilhaften Ausführungsform wird das Hybridkomplex-Material mit dem Produktwerkstoff gemischt und anschließend zum gewünschten Produkt geformt, insbesondere extrudiert, gesponnen, gepresst, gewalzt, gegossen oder geblasen. Besonders bevorzugt wird die Mischung

5 aus Polymer und Hybridkomplex zu einem Fadenmaterial versponnen, welches je nach Art des verwendeten Polymers entweder zu resorbierbarem oder zu nicht resorbierbarem Nahtmaterial oder zu textilen Produkten verwebt oder verwirkt wird.

10 Die unabhängigen und abhängigen Patentansprüche werden hiermit durch Bezugnahme zum Teil der Beschreibung gemacht.

Weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich durch die nachfolgende Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen und Beispielen.

15 Hierbei können die einzelnen Merkmale der Erfindung allein oder in Kombination miteinander verwirklicht sein. Die beschriebenen Ausführungsformen dienen zur Erläuterung und zum besseren Verständnis der Erfindung und sind in keiner Weise einschränkend zu verstehen.

20

Beispiele

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Polyethylenimin (PEI) wird das amphiphile amidierte Polyethylenimin (am-PEI) durch Amidierung nach Rannard und Davies (Org. Let., 2000, 2, 2117) hergestellt.

25

Das am-PEI wird in trockenem Toluol gelöst. Anschließend wird Silbernitrat im Verhältnis von 0,5 ($\text{Ag}^+/\text{N-Atomen}$) in der Toluollösung aufgelöst. Die Reduktion mit $\text{Li}[\text{HBET}_3]$ brachte eine klare gelbe kolloidale Silberlösung hervor. Eine vollständige Reduktion von Ag^+ zu Ag erfolgt

30 durch Extraktion der kolloidalen Lösung mit einer wässrigen Lösung von Natriumthiosulfat. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Natrium-sulfid auf eventuell verbliebenes Ag^+ überprüft. Eine Transmissionselekt-

ronenmikroskopie (TEM) ergab Silbernanopartikel mit einem Durchmesser von 1 bis 2 nm.

Glasobjektträger wurden mit dem Polymer-Nanopartikel-Hybrid-Lösung

5 beschichtet, indem ein Tropfen der Lösung eingedampft wurde. Anschließend wurde der Objektträger mit einem PBS-Puffer (Ph 7) für 2 Stunden gewaschen. *Escherichia coli* Zellen wurden durch Aerosolsprühen auf den Objektträger aufgetragen und unter Wachstumsagar über Nacht kultiviert. Ein Auszählen der gewachsenen Bakterienkolonien auf

10 dem mit dem Hybridkomplex beschichteten Bereich des Objektträgers ergab wenigstens 98 % weniger Bakterienkolonien als in den umgebenden unbehandelten Bereichen des Objektträgers.

Vergleichstests mit folgenden Reagenzienkombinationen:

15 am-PEI/AgNO₃, am-PEI/Li[HBET₃] und am-PEI ergaben unter den gleichen Versuchsbedingungen keinerlei antimikrobielle Aktivitäten.

Vergleich unbehandeltes und amidiertes PEI:

20 Ein Vergleichsexperiment unter den gleichen Bedingungen wie oben für das amidierte Polyethylenimin wurde mit einem unmodifizierten PEI durchgeführt. Dies ergab für den PEI/Silber-Komplex vor dem oben beschriebenen Waschschritt mit PBS-Puffer eine antimikrobielle Aktivität, zeigte sich nach dem Waschschritt vollständig antimikrobiell inaktiv. Dies

25 zeigt, dass die Modifikation des Polyethylenimins zum amphiphilen Komplexbildner notwendig für eine ausreichende Haftung an das Substrat ist.

Figurenbeschreibung

Figur 1: zeigt einen an einer Oberfläche (3) absorbierten Hybridkomplex (1,2).

5

Figur 1 zeigt einen Hybridkomplex (1,2) bestehend aus einem umhüllten Silbernanopartikel (2), umhüllt von einem mit Palmitinsäure amidierten verzweigten Polyethylenimin-Makromolekül (1). Hierbei bedeuten die gewellt dargestellten Linien einen Palmitinsäurerest, d.h. eine gesättigte

10 Kohlenstoffwasserstoffkette mit 15 Kohlenstoffatomen. Das Silbernanopartikel (2) ist unmittelbar umgeben von primären, sekundären oder tertiären Stickstoffatomen. Die Palmitinsäurereste sind jeweils an Amidgruppen gebunden, deren Stickstoffatome jeweils aus dem Polyethylenimin-Grundgerüst stammen und vormals primäre Amine, d.h. end-
15 ständige NH₂-Gruppen darstellten. Je nach Verzweigungsgrad des Polyethylenimins sind diese Amidgruppen unmittelbar an ein Stickstoffatom gebunden, welches sich in unmittelbarer Nähe zum Silbernanopartikel (2) befindet, oder die Amidgruppen sind an weitere zum Silbernanopartikel (2) nicht direkt benachbarte sekundäre oder tertiäre Stickstoffatome
20 gebunden, so dass die Amidgruppe mit dem zugehörigen hydrophoben Fettsäurerest durch derartige Amingruppenspacer mehr oder weniger weit vom umhüllten Silbernanopartikel (2) entfernt angeordnet ist.

25

Patentansprüche

1. Medizintechnisches Produkt mit einer Schicht aus einem Hybridkomplex Material aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül (1) und einem Metallnanopartikel (2), wobei die Schicht zumindest auf der Oberfläche (3) und zumindest auf einem Teil der Oberfläche (3) vorgesehen ist.
2. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass jeder Metallnanopartikel (2) hüllenartig von mindestens einem verzweigten amphiphilen Makromolekül (1) umgeben ist.
3. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem amphiphilen Makromolekül (1) um ein amphiphiles Polyalkylenimin, insbesondere um ein Polyethylenimin oder Polypropylenimin, handelt.
4. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyalkylenimin (1) einen Verzweigungsgrad von 20 % bis 90 %, vorzugsweise 40 % bis 80 %, insbesondere ca. 60 %, aufweist.
5. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyalkylenimin (1) alkylsubstituierte, vorzugsweise methyl- oder ethylsubstituierte, sekundäre oder tertiäre Aminogruppen aufweist.

6. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das verzeigte amphiphile Polyalkylenimin (1) insbesondere vom Metallnanopartikel (2) weg weisende Amidgruppen aufweist, wobei die N-Atome der Amidgruppen vom Polyalkylenimin stammen.
7. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Amidgruppen einen insbesondere nach außen orientierten aliphatischen Rest einer Fettsäure mit 6 bis 22, vorzugsweise 12 bis 18, insbesondere 16, C-Atomen aufweisen.
8. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Makromoleküls (3) 800 bis 20.000, vorzugsweise 2000 bis 10.000, insbesondere 5000, beträgt.
9. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Metallnanopartikel (2) um ein Silber- oder ein Kupfernanopartikel handelt.
10. Medizintechnische Produkte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Silberatomen zu unmittelbar mit den Silberatomen in Kontakt stehenden, insbesondere sekundären oder tertiären, Stickstoffatomen 1:2 bis 1:10, vorzugsweise 1:3 bis 1:5, insbesondere 1:4, beträgt.
11. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Hybridkomplex

(1,2) einen Durchmesser von 0,5 bis 10 nm, vorzugsweise 1 bis 5 nm, insbesondere ca. 2 nm, aufweist.

12. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Produkt um ein temporäres oder dauerhaftes Implantat für den menschlichen oder tierischen Körper handelt.
13. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Produkt um ein medizinisches Instrument handelt.
14. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich beim Material des Produktes um Metall, vorzugsweise um Titan oder Edelstahl, handelt.
15. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich beim Material des Produktes um nicht resorbierbare oder mindestens teilweise resorbierbare Polymere handelt.
16. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich beim Material des Produktes um keramische Werkstoffe handelt.
17. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass des Produkt sterilisierbar ist, insbesondere in sterilisierter Form vorliegt.
18. Verwendung eines Hybridkomplex-Materials aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül (1) und einem Metallna-

nopartikel (2), wobei insbesondere jeder Metallnanopartikel (2) hüllenartig von mindestens einem verzweigten amphiphilen Makromolekül (1) umgeben ist, als Biozid bei medizintechnischen Produkten.

19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Biozid auf mindestens einen Teil der Oberfläche (3) des medizintechnischen Produktes aufgebracht ist.
20. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Biozid ins Innere des medizintechnischen Produktes inkorporiert ist.
21. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Biozid auf mindestens einen Teil der Oberfläche (3) aufgebracht und ins Innere des medizintechnischen Produktes inkorporiert ist.
22. Verfahren zur Herstellung eines Hybridkomplex-Materials aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül und einem Metallnanopartikel, wobei insbesondere jeder Metallnanopartikel (2) hüllenartig von mindestens einem verzweigten amphiphilen Makromolekül (1) umgeben ist, durch Auflösen einer Metallverbindung, vorzugsweise eines Silbersalzes, insbesondere von Silbernitrat, in einer Lösung eines amphiphilen Polyalkylenimins unter Komplexbildung und anschließender Reduktion der Metallverbindung.
23. Verfahren zur Herstellung medizintechnischer Produkte nach Anspruch 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Hybridkomplex-Material, insbesondere in Form einer Lösung, von außen auf das Produkt aufgebracht wird.

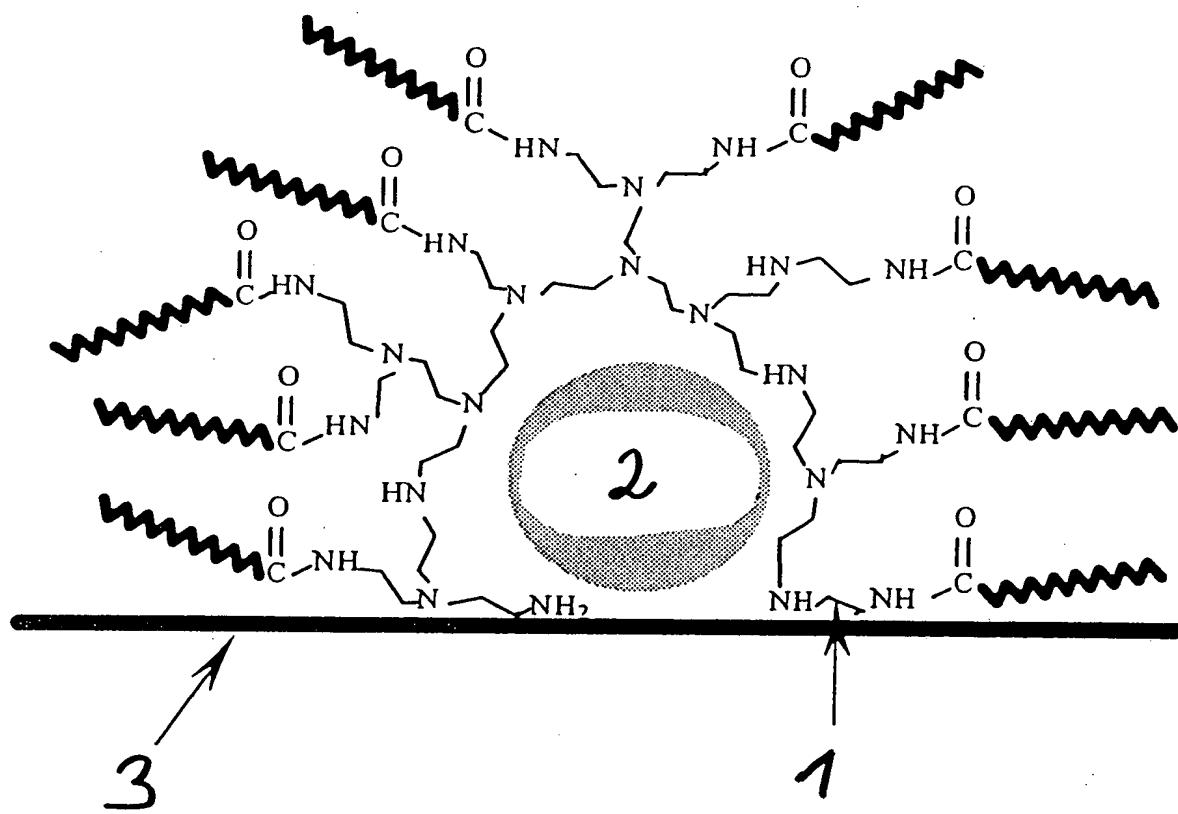
24. Verfahren zur Herstellung medizintechnischer Produkte nach Anspruch 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Hybridkomplex-Material, insbesondere in Form einer Lösung, in den Polymerwerkstoff des Produktes bei dessen Herstellung zugegeben wird.
25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Hybridkomplex-Material mit dem Produktwerkstoff gemischt und geformt, insbesondere extrudiert, gesponnen, gepresst, gewalzt, gegossen oder geblasen, wird.

- - - - -

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein medizintechnisches Produkt mit einer Schicht aus einem Hybridkomplex-Material aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül und einem Metallnanopartikel, die Verwendung eines Hybridkomplex-Materials aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül und einem Metallnanopartikel als Biozid bei medizintechnischen Produkten sowie ein Verfahren zur Herstellung eines Hybridkomplex-Materials aus einem verzweigten amphiphilen Makromolekül und einem Metallnanopartikel durch Auflösen einer Metallverbindung unter Komplexbildung und anschließender Reduktion der Metallverbindung und einem Verfahren zur Herstellung medizintechnischer Produkte, bei denen das Hybridkomplex-Material von außen auf das Produkt aufgebracht oder in den Polymerwerkstoff des Produktes bei dessen Herstellung zugegeben wird.

(Figur1)



Figur 1